ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1973 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MONIQUE BOURDAIS
née VUILLAUME
née à Paris, le 14 Novembre 1946

Présentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ PHARMACOLOGIQUE DE L'IRIS DES ENFANTS TRISOMIQUES 21

Président : M. Jérôme LEJEUNE, Professeur

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1973 **N°**

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MONIQUE BOURDAIS

née VUILLAUME

née à Paris, le 14 Novembre 1946

Présentée et soutenue publiquement le..... 1973

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ PHARMACOLOGIQUE DE L'IRIS DES ENFANTS TRISOMIQUES 21

Président : M. Jérôme LEJEUNE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Mari

à l'enfant que nous attendons

à mes Parents

à mes frères et soeurs

à toute ma famille

avec toute mon affection

à Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE
Professeur de Génétique Fondamentale

qui m'a enseigné la Cytogénétique
qui m'a inspiré ce travail
en témoignage de gratitude
et de profonde admiration.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0002

A Mademoiselle le Docteur Marguerite PRIEUR

qui a participé à l'élaboration de ce travail
avec patience et sollicitude
qu'elle en soit vivement remerciée !

Aux Docteurs :

Marie Odile RETHORE
Maitre de Recherches à l'INSERM

Bernard DUTRILLAUX
Chargé de Recherches au C.N.R.S.

Odile RAOUL

Pierre-Marie SINET

Jérôme COUTURIER

qu'ils soient remerciés pour la sympathie
et l'amitié dont ils m'ont entourée dans
leur équipe de recherche.

à Madame DALLO et Madame LENNE

qui m'ont aidée dans la réalisation
de ce travail

qu'elles en soient remerciées.

INTRODUCTION

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1 - l'oeil normal

2 - l'atropine

3 - l'éphédrine

METHODE D'ETUDE

1 - Echantillonnage

2 - Méthode

3 - Résultats
courbes
tableaux

INTERPRETATION STATISTIQUE

1 - Atropine 1/10.000

2 - Ephédrine 3/1.000

TRAVAUX ANTERIEURS

1 - L'atropine
- effets pupillaires
- effets généraux

2 - L'éphédrine

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

La trisomie 21, aberration chromosomique autosomique décrite pour la première fois en 1959 par LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN (1) se traduit par une série d'anomalies morphologiques maintenant bien connues , et par une débilité mentale de degré variable. L'étude des anomalies biochimiques présentes dans cette maladie constitutionnelle est en cours d'exploration (15) et permet d'espérer découvrir le mécanisme de cette débilité, en mettant en évidence des modifications de certaines chaînes métaboliques (2).

Deux produits font l'objet de cette thèse, choisis d'une part en raison de leur rôle dans le système nerveux autonome, d'autre part pour une raison plus pratique d'expérimentation pharmacologique simple au niveau de l'iris de l'oeil humain. Il s'agit de l'atropine et de l'éphédrine.

En effet, dès que les substances chimiques que l'on envisage de tester agissent sur le système nerveux, et risquent d'entraîner des réactions générales, une étude pharmacologique expérimentale est vite limitée par l'absence de modèles acceptables par les sujets soumis à l'expérience . Ceci à plus forte raison s'il s'agit d'enfants. Pour tester les

modificateurs du système nerveux autonome, la pupille apparaît alors comme l'organe idéal :

- elle est innervée à la fois par des fibres sympathiques et parasympathiques
- les collyres ont un point d'attaque local facilement mesurable par un procédé photographique simple
- les réponses pupillaires à ces produits peuvent être considérées comme constantes si les expériences sont répétées dans des conditions standard.

Un bref rappel à propos de l'oeil et des deux produits étudiés précèdera l'exposé des méthodes et résultats de cette expérimentation pharmacologique.

Flusieurs études ont déjà été faites sur les effets pupillaires de l'atropine et de l"éphédrine, chez l'enfant atteint de trisomie 21 comme chez l'enfant normal, et c'est après les avoir reprises que nous concluerons ce travail.

- - - - - - - -

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

- - - - - - - - -

1 - L'oeil normal (3)

L'iris, diaphragme et écran protecteur de l'oeil, est constitué de deux types de fibres : les unes radiées périphériques forment le dilatateur irien, les autres circulaires centrales forment le sphincter irien. Ces deux muscles iriens sont shématiquement innervés par deux systèmes opposés

- sympathique, innervant le dilatateur irien par l'intermédiaire de récepteurs α adrénergiques (le médiateur syndptique est ici la noradrénaline)

- parasympathique, innervant le sphincter irien par l'intermédiaire de récepteurs muscariniques (le médiateur synaptique est alors l'acétylcholine)

Il existe à l'état physiologique un tonus double sympathique et parasympathique, ce dernier étant légèrement prédominant.

Ainsi, en théorie :

- une stimulation sympathique provoque une mydriase active par contraction des fibres du dilatateur irien

- une stimulation parasympathique provoque un myosis actif par contraction des fibres du sphincter irien

- le blocage pharmacologique de l'un des systèmes provoque le renforcement passif du tonus du système opposé.

Plusieurs points précisés dans une étude des réactions de l'oeil humain normal aux modificateurs du système nerveux autonome (4) nous intéressent ici :

- une amétropie ne modifie pas les réactions pupillaires ; par contre un traumatisme quelconque (aussi bien infectueux, pharmacologique, physique) précédant l'étude envisagée peut modifier la réponse pupillaire : il faudra y veiller lors du choix des sujets soumis à l'expérimentation.

- on ne peut écarter l'éventualité d'une action du produit testé non seulement sur l'oeil traité, mais également sur l'oeil témoin controlatéral : il faudra donc en tenir compte lors de l'étude des résultats, et comparer non seulement les deux pupilles droite et gauchez entre elles aux différents temps de l'expérience, mais ramener également ces mesures aux mesures de base notées avant le début de l'expérience.

- une autre remarque (5) concerne l'influence de la coloration de l'iris : les sujets à iris clair réagissant par une mydriase plus importante (à l'éphédrine notamment) que ceux qui ont un iris sombre, et cei quelle que soit la concentration du collyre testé. Deci devra donc être pris aussi en considération pour l'échantillonnage .

2 - L'atropine

Remarques préalables -

Les parents des enfants atteints de trisomie 21 ont remarqué eux mêmes une sensibilité particulière de leur enfant à l'atropine lors d'administration de collyre avant un examen ophtalmologique.

Il est déjà connu que le métabolisme de l'atropine peut être influencé par la constitution génétique (6) :

- certaines races de lapins , possèdant une atropine-estérase sérique, sont peu sensibles aux effets de l'atropine (qui s'hydrolyse

alors très rapidement). La présence de cette atropine-estérase est contrôlée par une paire de gènes alléliques dominants.

- un phénomène analogue est observé chez l'homme pour la pseudocholinestérase sérique, contrôlée par une paire de gènes semi-dominants. Les homozygotes dépourvus de ces gènes sont très sensibles aux effets curarisants de la succinyl-choline, alors que les hétérozygotes ont une sensibilité intermédiaire.

Pharmacologie (3)

L'atropine ou (-) - (S) Hyoscyamine (2) est un alcaloïde de la Belladone. Sa formule chimique est la suivante

tropanol H OH acide tropique

Chez le sujet normal, elle est résorbée rapidement et s'hydrolyse en tropanol et acide tropique inactifs.

Elle est utilisée habituellement par les ophtalmologues en collyres (0,5 à 2%) aqueux - de sulfate d'atropine - , ou huileux - d'atropine - base.

C'est un parasympatholytique antagoniste spécifique de l'acéthylcholine au niveau des récepteurs muscariniques : elle se fixe sur eux mais empêche leur activation selon un mécanisme encore mal connu (2) .

Son instillation conjonctivale va provoquer une mydriase passive, par suppression du tonus du sphincter irien.

Elle a été utilisée ici en collyre dosé à 1/10.000 de sulfate d'atropine (c'est à dire à une dose extrèmement faible), chaque enfant recevant une goutte de collyre dans l'oeil gauche.

3 - L'éphédrine

Remarque préalable

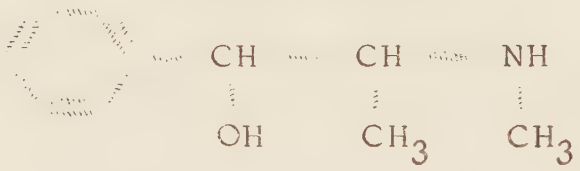
L'éphédrine administrée par voie orale à des enfants atteints de trisomie 21 a provoqué dans cert ains cas une réaction paradoxale tranquillisante notée par des parents et des médecins suivant ces enfants (/).

Pharmacologie (3 - 6)

L'éphédrine est un alcaloïde de l'Ephedra .

C'est une amine sympathomimétique aux effets voisins de ceux de la tyramine.

Sa formule est la suivante :



Elle agit indirectement en libérant la noradrénaline des fibres sympathiques post-ganglionnaires ou des dépôts périphériques, par un mécanisme pré-jonctionnel.

A noter : il existerait au moins deux "pools" différents de noradrénaline, l'un étant surtout sensible à la réserpine, l'autre aux amines sympathomimétiques indirects telle l'éphédrine (et au même titre la tyramine, l'amphétamine, la phenylethylamine etc...)

Elle reproduit toutes les actions de la norédrénaline. Cependant :

- elle est moins active
- ses effets sont beaucoup plus prolongés
- elle est de moins en moins active si on répète son administration ("tachyphylaxie").
- ses effets sont abolis par la cocaïne (et par les substances qui libèrent avant elle la noradrénaline ...)

Son instillation conjonctivale provoque une mydriase active par stimulation sympathique et contraction du dilatateur irien.

Elle a été utilisée ici en collyre dosé à 3/1000 de chlorhydrate d'éphédrine, chaque enfant recevant une goutte de collyre dans l'oeil gauche.

- - - - - - -

METHODE D'ETUDE

1 - Echantillonnage -

Pour l'atropine comme pour l'éphédrine, l'échantillonnage a été constitué à partir d'enfants atteints de trisomie 21 et de leurs frères ou soeurs indemnes - que nous remerçions ici chaleureusement, ainsi que leurs parents pour l'aide précieuse qu'ils ont bien voulu nous apporter.

Tous étaient bien portants pendant cette période, n'avaient pas d'atteinte oculaire ni de traitement oculaire local récent.

Il ne s'agit pas uniquement des mêmes enfants pour les deux produits :

- pour l'atropine

20 témoins : 7 frères et 13 soeurs d'enfants atteints de trisomie 21, âgés de 6 ans à 16 ans, leurs iris étant clairs (11 enfants) et sombres (9 enfants)

16 trisomiques 21 : 7 garçons et 9 filles, âgés de 5 ans 1/2 à 14 ans 1/2, aux iris clairs (8) et sombres (8)

Il faut noter que ces enfants trisomiques 21 avaient, à deux exceptions près, un traitement à peu près continu de Nicobion, Pyridoxine, vitamine C ou glutaminol (1 cas) diversement associés.

- pour l'éphédrine

15 témoins : 9 frères et 6 soeurs d'enfants atteints de trisomie 21, âgés de 6 ans à 16 ans, aux iris clairs (10) et sombres (5)

13 trisomiques 21 : 8 garçons et 5 filles âgés de 6 ans 1/2 à 9 ans 1/2, aux iris clairs (5) et sombres (8)

Même remarque est faite pour les enfants trisomiques 21 qui étaient tous ici soumis à un traitement à peu près continu de : Nicobion, Pyridoxine et vitamine C dans 7 cas

périactine 5 cas

dipiperon 1 cas

2 - Méthode

Les enfants ont tous été photographiés dans les mêmes conditions, c'est à dire

- dans une pièce sans fenêtre aux murs blancs, éclairée par une lampe flood de 500 watts dirigée vers le plafond blanc

- une table disposée contre un mur était munie d'un appui-tête fixe, solidaire d'un appareil de photographie préréglé NIKKORMAT équipé d'un objectif NIKKOR P (f 105 m et 1 : 2,5) et d'une bague 18mm et équipé d'un flash annulaire SUNPAK (ring light universal model AB)

- un tabouret réglable permettait d'adapter chaque enfant à ce matériel mis au point avec l'aide du Professeur LEJEUNE.

Ils ont subi chacun une série de photographies de leurs deux yeux avant toute instillation, puis 15 mn, 30 mn et 45 mn après instillation du collyre dans l'oeil gauche (une goutte). Le film utilisé était le film Kodak Plus X Pan.

Les films ont tous été développés puis tirés avec un agrandissement de 7,5, et les mesures des diamètres pupillaires faites à l'aide d'un compas de proportions. avec un grossissement de 3/2.

On a décidé arbitrairement de prendre pour chaque mesure le diamètre transversal de la pupille, sans rechercher le plus grand

diamètre pupillaire. L'observation simple a rapidement montré l'existence, dans les deux groupes, d'une fréquente inégalité pupillaire, avant même qu'aucune instillation n'ait été faite. Cette remarque et l'objection théorique déjà notée de WILLETS (4) sur une éventuelle action controlatérale d'un collyre instillé dans un seul oeil montrent l'importance des mesures de base de référence.

3 - Résultats

Ils sont exposés dans les courbes et tableaux qui suivent. L'unité de mesure retenue correspond aux différents grossissements successivement imposés aux dimensions réelles et n'a qu'une valeur relative.

Il n'a pas été tenu compte de la croissance de l'iris en fonction de l'âge, celle-ci pouvant être considérée comme stable à partir de l'âge de 6 ans.

L'analyse statistique qui va petre exposée a été faite par le test de Student Fischer, en deux études successives, et avec l'aide amicale et indispensable de Melle le Dr. PRIEUR - qu'elle en soit remerciée vivement ici !

- la première étude porte sur les réponses pupillaires observées dans chaque groupe d'enfants

- la deuxième compare entre elles les réponses des deux groupes

- - - - - - - - - -

		temps 0		temps 15		temps 30		temps 45	
		D_0	G_0	D_{15}	G_{15}	D_{30}	G_{30}	D_{45}	G_{45}
témoins	m	205,2	207,3	201,1	203,4	198,9	208,6	196,5	226,8
	e	8,9	8,5	6,8	6,6	5,7	5,4	6,2	5,3
	n	20		20		20		20	
	σ	39,6	38,1	30,5	29,4	25,6	24,2	27,9	23,7
trisomiques 21	m	208,4	211,6	206,4	209,4	201,2	229,9	202,7	251,3
	e	10,7	9,9	9,6	8,7	9,2	8,5	8,2	7,9
	n	16		16		15		16	
	σ	42,7	39,6	38,4	34,9	36,6	32,8	32,8	31,6

tableau I

résultats bruts

ATROPINE

1 p. 10.000

D_0 diamètre pupillaire droit au temps 0

G_0 diamètre pupillaire gauche au temps 0

et ainsi pour chaque temps ...

m moyenne des diamètres pupillaires observés

e erreur standard de la moyenne

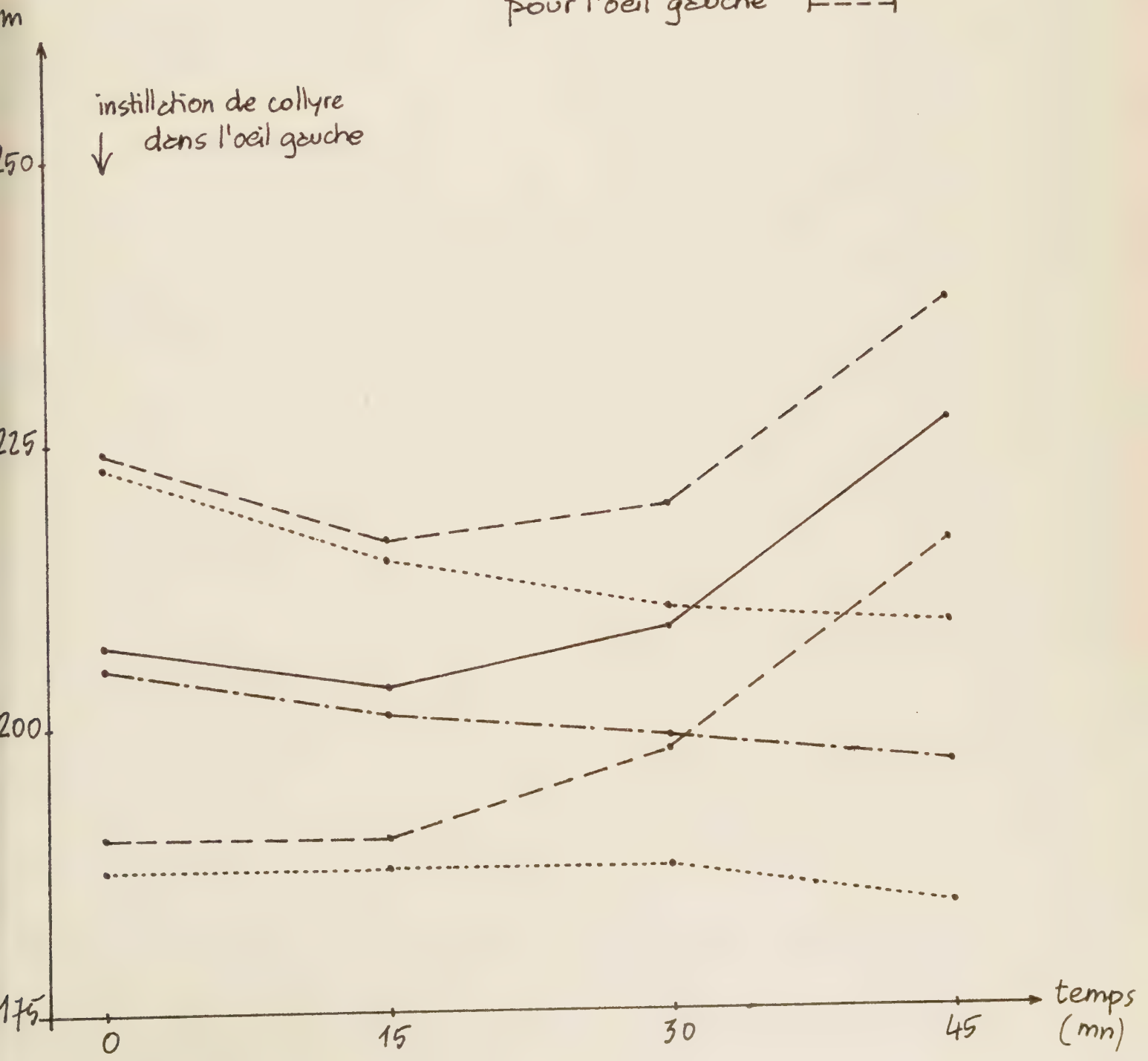
n nombre d'enfants testés

σ écart-type

ATROPINE 1p 10.000

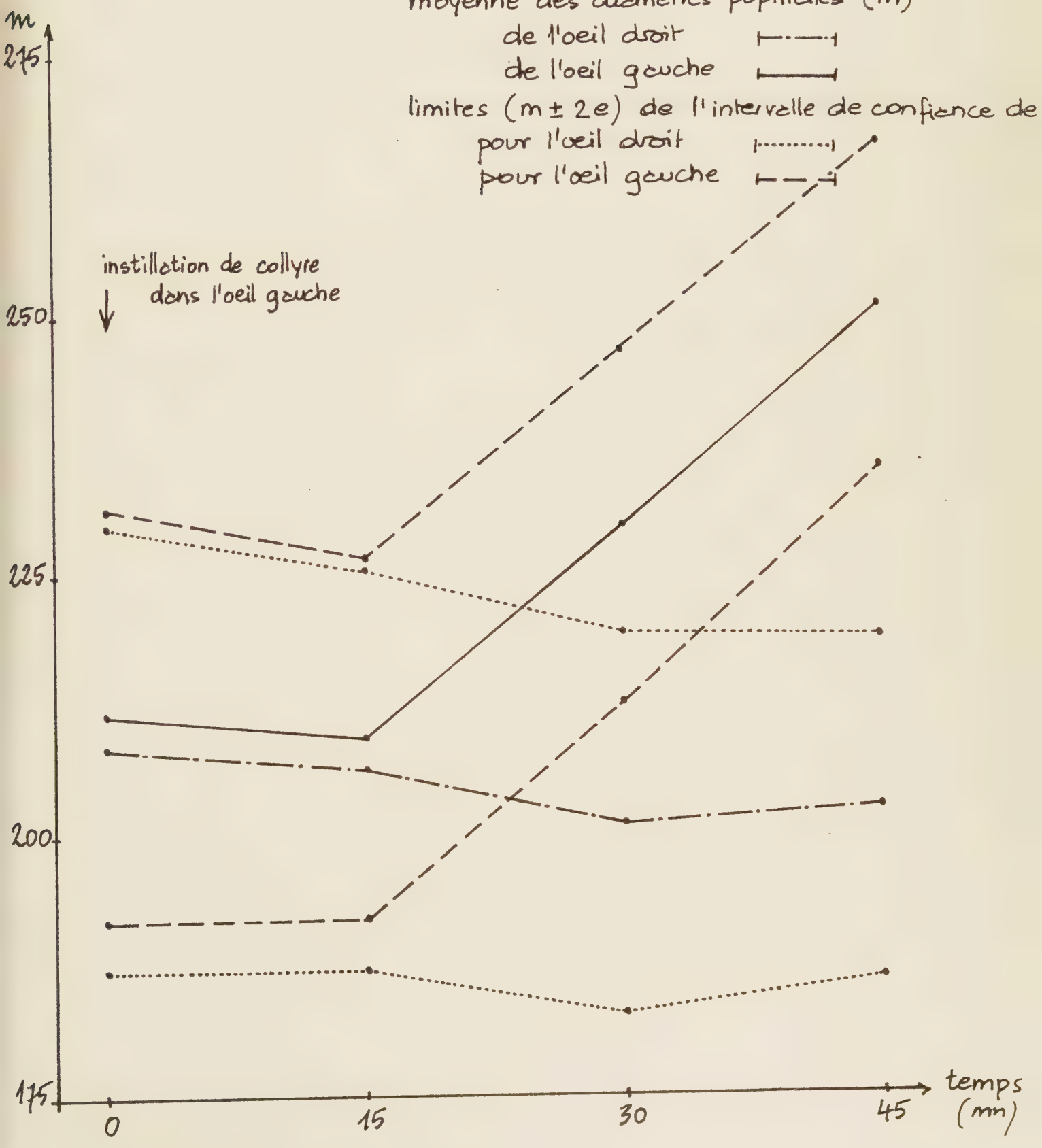
groupe témoin seul

moyenne des diamètres pupillaires (m)
de l'oeil droit
de l'oeil gauche
limites (m ± 2e) de l'intervalle de confiance de m
pour l'oeil droit
pour l'oeil gauche



ATROPINE 1 p 10.000

groupe trisomique 21 seul



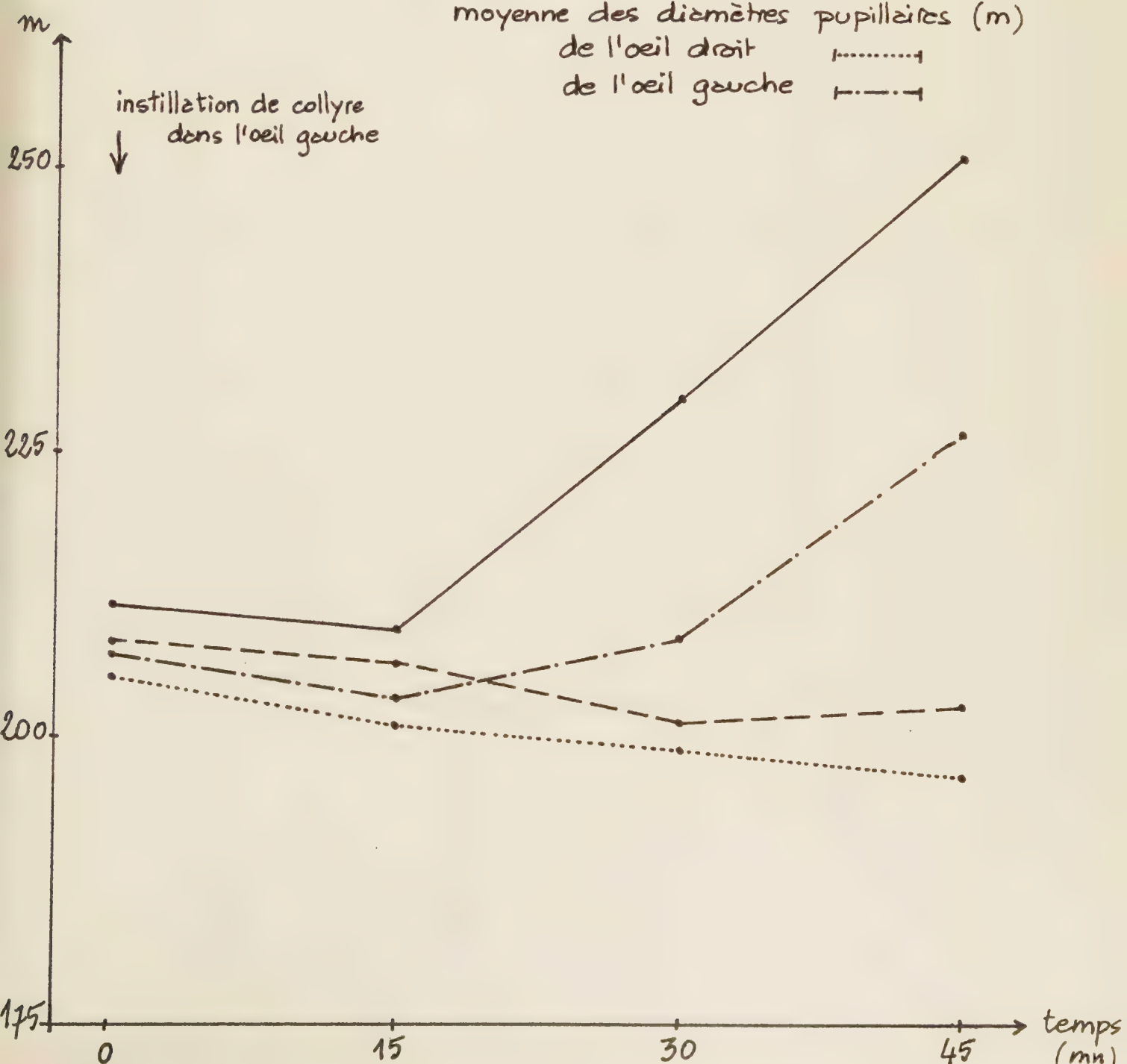
ATROPINE 1 p 10.000

groupe trisomique 21

moyenne des diamètres pupillaires (m)
de l'oeil droit
de l'oeil gauche

groupe témoin

moyenne des diamètres pupillaires (m)
de l'oeil droit
de l'oeil gauche



	comparaison des diamètres	témoins pris isolément.	trisomiques 21 pris isolément.
à un même temps	D_0 et G_0	NS	NS
	D_{15} et G_{15}	NS	NS
	D_{30} et G_{30}	NS	$p<0,05$
	D_{45} et G_{45}	$p<0,001$	$p \ll 0,001$
par rapport au temps 0	D_{15} et D_0	NS	NS
	D_{30} et D_0	NS	NS
	D_{45} et D_0	NS	NS
	G_{15} et G_0	NS	NS
	G_{30} et G_0	NS	NS
	G_{45} et G_0	NS*	$p = 0,005$

tableau II

test t de Student (1)

* p proche de 0,05

ATROPINE

1p.10.000

	comparaison des diamètres entre les	différences de deux groupes.
à un même temps	$G_0 - D_0$	NS
	$G_{15} - D_{15}$	NS
	$G_{30} - D_{30}$	$p < 0,005$
	$G_{45} - D_{45}$	$p = 0,025$
par rapport au temps 0	$D_{15} - D_0$	NS
	$D_{30} - D_0$	NS
	$D_{45} - D_0$	NS
	$G_{15} - G_0$	NS
	$G_{30} - G_0$	NS
	$G_{45} - G_0$	$p = 0,05$

tableau III

test t de Student (2)

ATROPINE

1p.10.000

		temps 0		temps 15		temps 30		temps 45	
		D_0	G_0	D_{15}	G_{15}	D_{30}	G_{30}	D_{45}	G_{45}
témoins	m	219,3	216,6	207,5	213,7	205,5	226,6	202,6	225,5
	e	9,5	10	10,6	10,4	8,7	9,8	8,9	9,4
	n	15		13		14		15	
	σ	36,6	38,9	38,2	37,4	32,4	36,6	34,8	36,6
trisomiques 21	m	209,2	210,5	215,4	228,8	205,9	233,8	211,1	241,1
	e	10,6	9,7	8,9	7,2	10,2	8,7	10,4	9,5
	n	13		12		12		13	
	σ	38,1	35	30,9	25,1	35,2	30	37,5	34,3

tableau IV

résultats bruts

EPHEDRINE

3 p. 1000

D_0 diamètre pupillaire droit au temps 0

G_0 diamètre pupillaire gauche au temps 0

et ainsi pour chaque temps ...

m moyenne des diamètres pupillaires observés

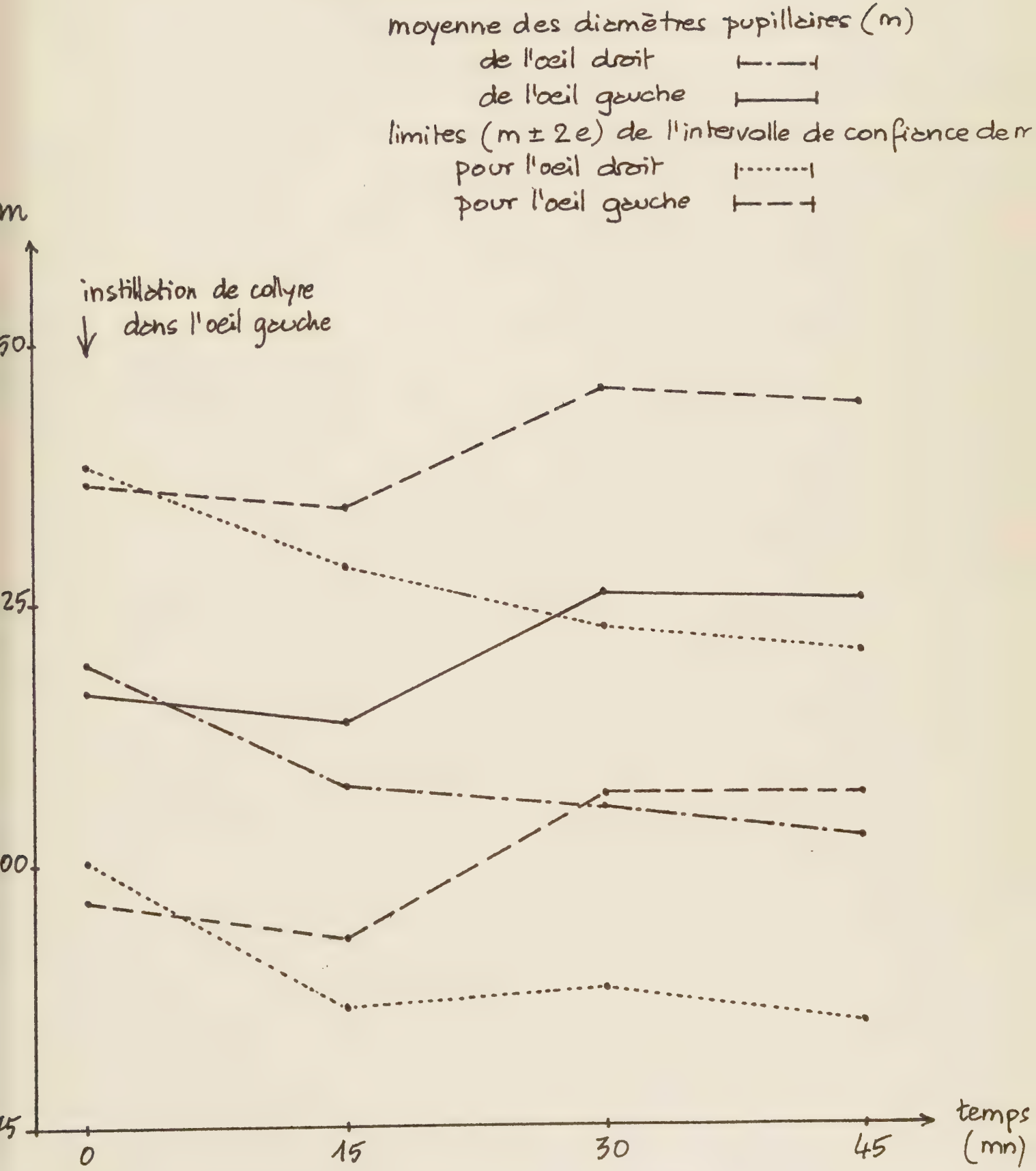
e erreur standard de la moyenne

n nombre d'enfants testés

σ écart-type

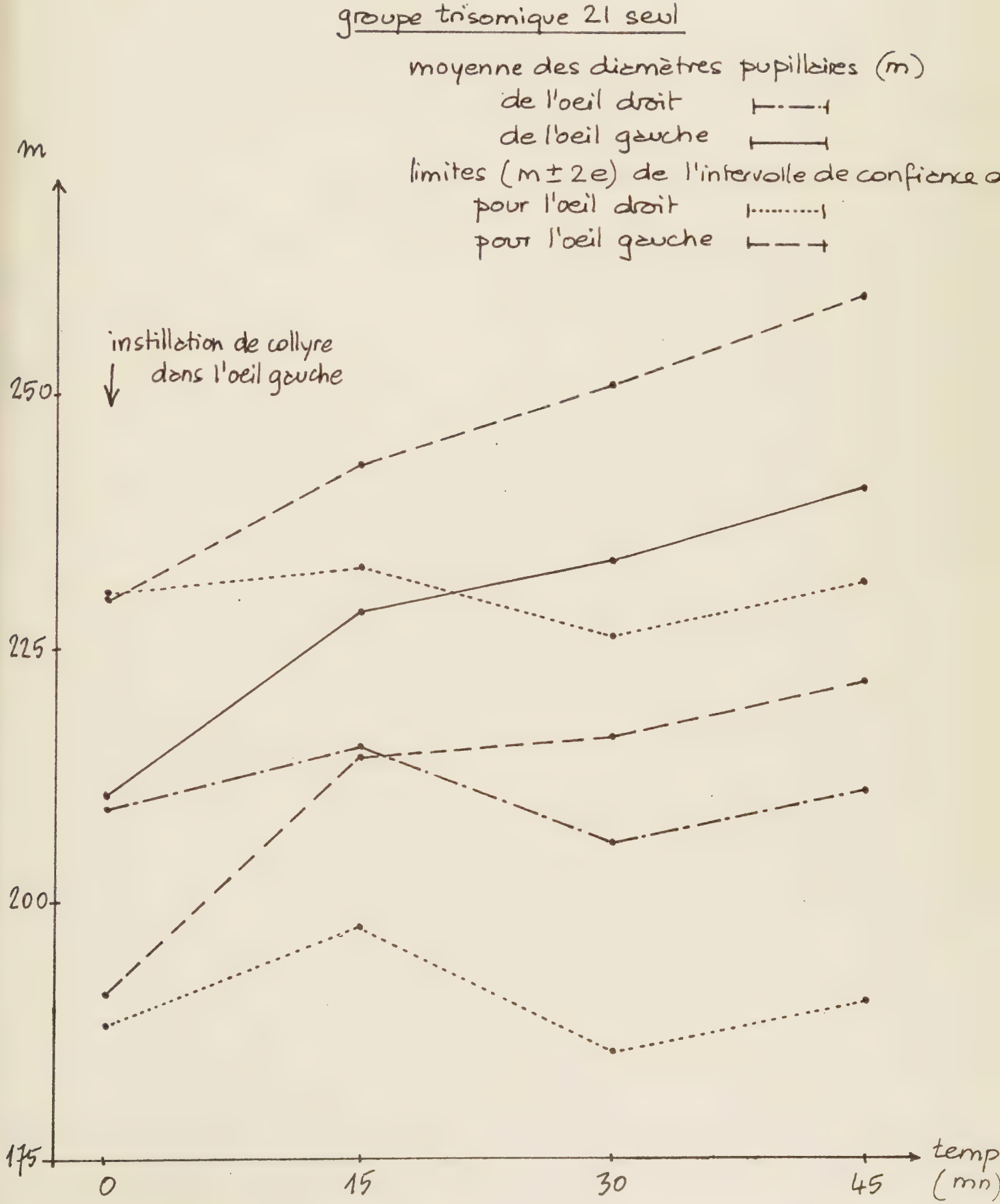
EPHEDRINE 3 p 1000

groupe témoin seul



EPHEDRINE 3 p 1000

groupe trisomique 21 seul



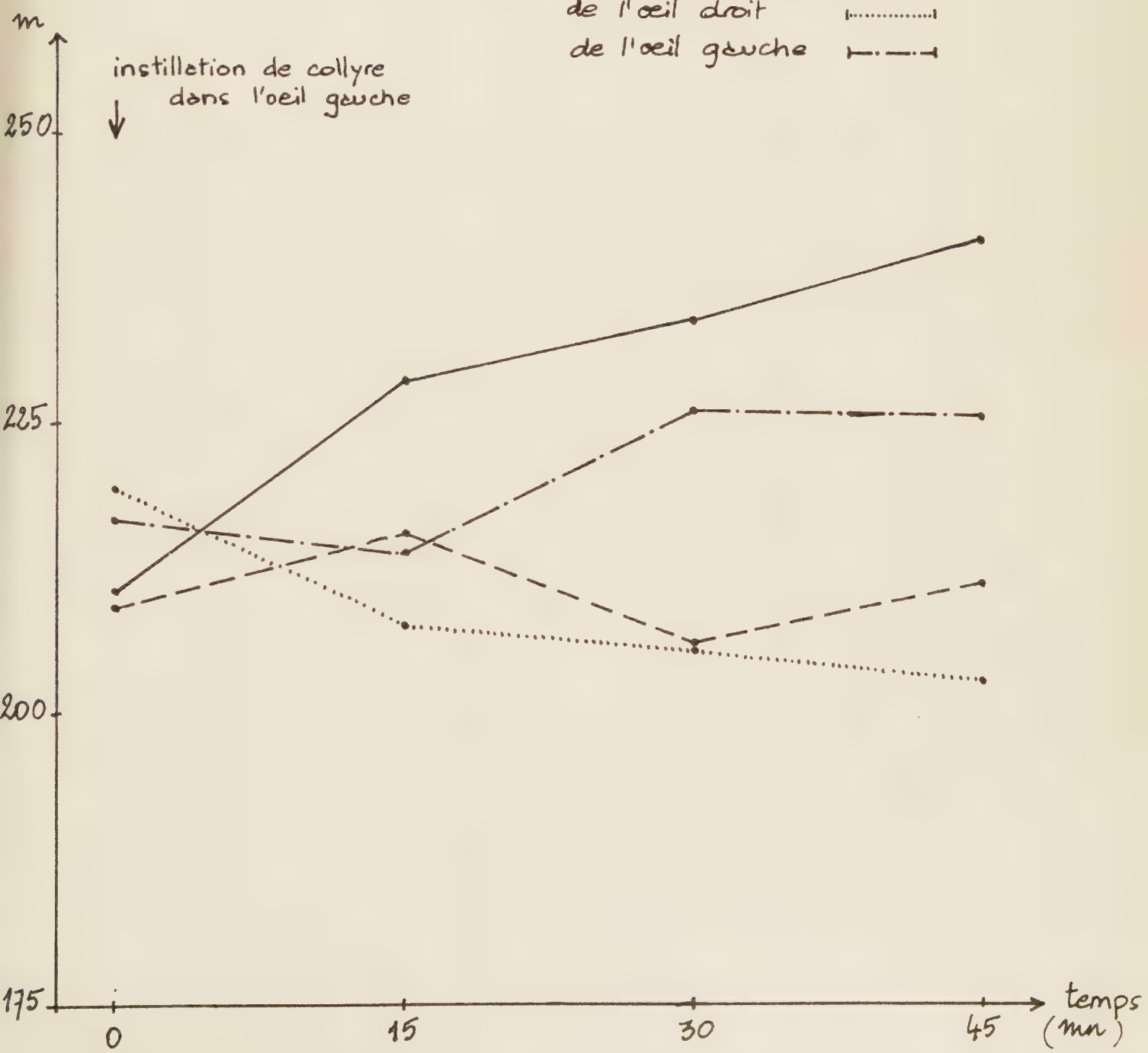
EPHEDRINE 3 p 1000

groupe trisomique 21

moyenne des diamètres pupillaires (m)
de l'oeil droit
de l'oeil gauche

groupe témoin

moyenne des diamètres pupillaires (m)
de l'oeil droit
de l'oeil gauche



	comparaison des diamètres	témoins pris isolément.	trisomiques 21 pris isolément.
à un même temps	D_0 et G_0	NS	NS
	D_{15} et G_{15}	NS	NS
	D_{30} et G_{30}	NS	$p=0,05$
	D_{45} et G_{45}	NS*	$p<0,05$
par rapport au temps 0	D_{15} et D_0	NS	NS
	D_{30} et D_0	NS	NS
	D_{45} et D_0	NS	NS
	G_{15} et G_0	NS	NS
	G_{30} et G_0	NS	NS
	G_{45} et G_0	NS	$p<0,05$

tableau V

test t de Student (1)

*p proche de 0,05

EPHEDRINE

3p.1000

	comparaison des diamètres entre	différences de les deux groupes.
à un même temps	$G_0 - D_0$	NS
	$G_{15} - D_{15}$	NS
	$G_{30} - D_{30}$	NS
	$G_{45} - D_{45}$	NS
par rapport au temps o	$D_{15} - D_0$	NS
	$D_{30} - D_0$	NS*
	$D_{45} - D_0$	$p < 0,02$
	$G_{15} - G_0$	NS*
	$G_{30} - G_0$	$p = 0,05$
	$G_{45} - G_0$	$p < 0,02$

tableau VI
test t de Student (2)

*p proche de 0,05

EPHEDRINE
3 p.1000

INTERTRETATION STATISTIQUE

- - - - - - - - - - - -

I - Atropine (1/10.000) : TABLEAU I

1) Etude des témoins pris isolément (TABL.II)

- la seule différence significative est celle qui existe lorsqu'on compare, au même temps 45mn, les moyennes des diamètres pupillaires de l'oeil droit et de l'oeil gauche. Elle est très nette (p < 1 p 1000)

- on peut noter également que si on compare les moyennes des diamètres pupillaires gauches dans le temps, la différence entre le temps de référence 0 et le temps 45 mn n'est pas loin d'être significative (p proche de 5 p.100)

- en conclusion provisoire, dans le groupe témoin, l'oeil gauche traité se dilate sous l'effet de l'atropine : cette dilatation est nette à 45 mn comparée à celle de l'oeil droit non traité, elle l'est moins (non significative) lorsqu'on étudie l'évolution de l'oeil gauche de 0 à 45 minutes : il est permis d'évoquer une composante négative de l'oeil droit, mais elle n'est pas évidente statistiquement.

2) Etude des trisomiques 21 pris isolément (II)

- à un temps donné , si on compare les moyennes des diamètres pupillaires droit et gauche, on observe les différences suivantes :

dès 30 mn, significative (à moins de 5 p.100)

à 45 mn très significative (à moins de 1 p.1000)

- une comparaison évolutive des moyennes des diamètres pupillaires dans le temps

pour l'oeil droit : ne montre aucune différence significative

pour l'oeil gauche : montre une différence très significative (p = 5 p. 1000) entre le temps O et le temps 45 mn

- on peut conclure ici également que l'oeil gauche traité par l'atropine se dilate de façon significative, ceci dès 30 mn, et bien plus significative encore à 45 mn. La même remarque peut être faite évoquant une composante négative de l'oeil droit non traité . En effet la réaction pupillaire gauche dans te temps est plus significative (p = 5 p. 1000 à 45 mn) que si on la compare à celle de l'oeil droit (p inférieur à 1 p. 1000 à 45 mn)

3) Etude comparative des deux groupes (TABL. III)

- à un temps donné , si on compare les moyennes des différences de diamètre entre les pupilles droite et gauche, on observe :

dès 30 mn, une différence très significative (p = moins de 5 p. 1000) entre les deux groupes

à 45 mn, une différence un peu moins significative (p = 2,5 p.100) (mais à 45 mn les deux groupes pris isolément réagissent tous deux de façon significative)

- une comparaison évolutive des moyennes des différences de diamètre pupillaire du même oeil d'un temps à l'autre :

pour l'oeil droit : ne montre aucune différence significative entre les deux groupes

pour l'oeil gauche : une différence significative (limite p = 5 p.100) entre le temps O et le temps 45 mn

- là encore une composante négative de l'oeil droit non traité (toujours non significative) pourrait expliquer la non-coincidence des résultats observés entre la réaction pupillaire gauche étudiée par rapport à celle de l'oeil droit, et la même réaction pupillaire gauche étudiée de 0 à 45 mn.

Au total

On peut affirmer, à partir de cette analyse que les deux groupes d'enfants réagissent à l'atropine (1 p 10.000) par une mydriase de l'oeil gauche traité, ceci de façon différente d'un groupe à l'autre, quoique parallèle :

- l'enfant témoin a une dilatation pupillaire gauche nette à 45 mn
- l'enfant trisomique 21, lui, a une mydriase gauche nette dès 30 mn, dont l'importance croit constamment jusqu'à 45 mn.

La réaction pupillaire myotique de l'oeil droit, si elle peut être évoquée sur les courbes, ne semble pas différente d'un groupe à l'autre et, de toute façon, n'est pas statistiquement démontrable.

2 - Ephédrine (3 p.1000) - TABLEAU IV

1) Etude des témoins pris isolément (TABL. V)

- Il n'y a aucune différence significative observée statistiquement. Seule la comparaison des moyennes des diamètres pupillaires droit et gauche au temps 45 mn est intéressante (p proche de 5 p.100)

- On peut remarquer également sur les courbes que l'oeil droit, sans que ce soit jamais évident statistiquement, semble avoir une réaction myotique progressive, de pente à peu près constante de 0 à 45 mn, alors que l'oeil gauche se dilate peu à peu.

N.B. Il est possible qu'une étude prolongée - (60 mn, 75 mn) ou qu'un

collyre plus fortement dosé eut pu faire observer une différence significative.

2) Etude des trisomiques 21 pris isolément (TABL. V)

- à un temps donné, si on compare les moyennes des diamètres pupillaires droit et gauche, on observe les différences suivantes :

à 30 mn, significative (p=5 p. 100)

à 45 mn, plus nette (p < 5 p 100)

- une comparaison évolutive des moyennes des diamètres pupillaires dans le temps

pour l'oeil droit : ne montre aucune différence significative

pour l'oeil gauche : montre une différence significative (p <5 p 100) entre O et 45 mn, mais ne montre pas de différence entre 0 et 30 mn.

On peut donc ici encore évoquer une composante négative (non significative statistiquement) de l'oeil droit non traité pour cette période de 0 à 30 mn.

- dans ce groupe trisomique 21

les résultats statistiques permettent d'affirmer que l'oeil gauche traité par l'éphédrine (à 3 p 1000) se dilate dès 30 mn, et continue à le faire à 45 mn

les courbes permettent de remarquer que l'oeil droit non traité semble avoir tout d'abord, de 0 à 30 mn , une réaction myotique (non évidente statistiquement) qui fait peut être surestimer la mydriase relative de l'oeil gauche à 30 mn.

que ce même oeil droit non traité semble ensuite revenir à sa situation initiale entre 30 et 45 mn

et qu'il aurait été intéressant de poursuivre l'étude au-delà de 45 mn !

3) Etude comparative des deux groupes (TABL. VI)

- à un temps donné , les moyennes des différences de diamètre entre les pupilles droite et gauche ne montrent rien si on les compare entre elles, et ceci quel que soit le temps observé.

- une comparaison évolutive des moyennes des différences de diamètre pupillaire du même oeil d'un temps à l'autre montre

a) pour l'oeil droit

-une différence significative ($p < 2$ p 100) entre le temps O et le temps 45 mn - Ce résultat vient confirmer une différence de réaction de l'oeil droit non traité d'un groupe à l'autre : la stabilité apparente de l'oeil droit "trisomique 21" de 0 à 45 mn contrastant avec le léger myosis de l'oeil droit "témoin" , on observe finalement une différence significative en rapportant ces deux diamètres pupillaires au temps O et en les comparant entre eux.

- Il faut noter également que la différence entre les temps 0 et 30 mn pour ce même oeil droit n'est pas loin d'être significative (p proche de 5 p.100)

b) pour l'oeil gauche

- une différence significative entre le temps O et le temps 30 mn (p = 5 p 100)

- une différence plus nette encore entre le temps O et le temps 45 mn ($p < 2$ p.100)

Au total

On peut faire plusieurs remarques à partir de cette analyse et des courbes correspondantes.

- Il semble que les deux groupes d'enfants témoins et trisomiques 21 réagissent de façon différente et cette fois non parallèle, à l'éphédrine (3 p.1000)

- l'enfant trisomique réagit par

une mydriase progressive de l'oeil gauche traité, qui est nette à partir de 30 minutes

une réaction difficile à préciser de son oeil droit : léger myosis puis mydriase relative qui le ramènerait à son état inital ? En fait on peut aussi considérer qu'il ne s'agit que de simples oscillations autour d'une moyenne et que l'oeil droit, en fait, semble rester relativement stable entre 0 et 45 minutes dans ce groupe d'enfants.

- l'enfant témoin, lui, réagit par

une mydriase progressive de son oeil gauche traité, visible sur les courbes, mais non démontrable statistiquement

un myosis progressif de l'oeil droit non traité, avec une pente quasi constante de 0 à 45 mn, lui non plus non démontrable statistiquement.

- - - - - - -

TRAVAUX ANTERIEURS

Il importe maintenant de reprendre quelques uns des travaux déjà faits sur ces deux substances : atropine et éphédrine.

ATROPINE

A - Effets pupillaires

Son action sur l'oeil humain a déjà été étudiée depuis longtemps . Toutes les études comparant sujets normaux et sujets atteints de trisomie 21 ont montré une apparition plus précoce de la mydriase, après instillation de collyre atropique, dans le groupe trisomique 21. Dans la plupart des cas le collyre utilisé était dosé à 1 % d'atropine.

Mais quelques remarques doivent être précisées :

- pour PRIEST (1960) (8)

cette dilatation pupillaire plus précoce des sujets trisomiques 21 est également plus durable (jusqu'au 12ème jour après instillation du collyre).

PRIEST avait noté une réponse semblablement augmentée à l'hydrobromide d'hydroxyamphetamine - sympathomimétique - chez les sujets trisomiques 21, suggérant une réponse mydriatique non spécifique peut être due à une des anomalies structurales iriennes que l'on sait exister dans la trisomie 21 (rn l'occurrence, une hypoplasie du stroma périphérique de l'iris)

- pour O'BRIEN et coll. (1960) (9)

la mydriase plus nette 15mn après administration du collyre chez les sujets trisomiques 21, ne l'est plus à 30 mn lorsque les deux groupes ont une mydriase complète.

- pour SCULLIN, SMITH et HARRIS (1969) (10)

l'administration de tropicamide par des collyres dosés à des taux différents laisseraient penser que les trisomiques 21 réagiraient excessivement à des taux bas de bloquants des récepteurs muscariniques, mais peut être pas à des taux élevés :

a) 0,005 % , 0,01 % ..... hyperréactivité double

0,025 % , 0,5 % ..... réaction normale ?

b) réaction plus rapide des sujets trisomiques 21 aux taux de 0,005 % - 0,01 % et 0,025 %

- pour MIR et CUMMING (1971) (11) enfin

l'administration de collyre d'atropine-sulfate à 1%, testée à la fois chez des adultes et des enfants, témoins et trisomiques 21, met en évidence une mydriase plus rapide dans le groupe trisomique 21, plus importante à 10 et 15 minutes après instillation du collyre, mais sans différence significative plus tard.

L'âge n'intervient pas.

B - Effets généraux

Une modification des effets de l'atropine a été agelement recherchée par voie générale, en particulier sur le débit cardiaque.

- HARRIS et GOODMAN (1963) (12) ont observé une augmentation des effets cardio accélérateurs de l'Atropine après injection intraveineuse de sulfate d'Atropine (à des doses égales ou supérieures à 0,43 mg), mais une réponse normale* à faible dose (0,24 mg)

- MIR et CUMMING (1971) (11) eux, n'ont pas retrouvé cette hyperréactivité en étudiant un groupe d'adultes et d'enfants et leur administrant par voie intraveineuse des doses de 30 à 40 µg/kg de sulfate d'atropine . Ils remarquent donc qu'une réponse pharmacologique anormale chez les sujets atteints de trisomie 21 reste à prouver . (Ils notent cependant que ces mêmes sujets ont un débit cardiaque "intrinsèque" - terme appliqué au débit cardiaque observé après suppression pharmacologique partielle du contrôle neuro-humoral , par action de l'atropine et du propanolol - significativement plus bas pour les sujets trisomiques 21, sans pouvoir expliquer ce phénomène . On sait cependant que ce débit cardiaque intrinsèque est plus bas chez les sujets atteints de maladie cardiaque ou de troubles hypométaboliques.)

II - L'EPHEDRINE

Elle a été beaucoup moins étudiée.

-SNEDDON et TURNER (1963) (13) l'ont utilisé en collyre pour une étude d'antihypertenseurs. Ils ont observé que la mydriase répondant à l'utilisation d'éphédrine, chez le sujet hypertendu comme

*bradycardique

chez le sujet témoin, était diminuée ou abolie sous traitement par réserpine (a) ou αCH_3 DOPA (b), et inchangée ou augmentée (sans signification statistique) sous traitement par guanethidine (c) ou béthanidine (c)

[(a) réserpine = provoque une deplétion des réserves de noradrénaline - (sympathomimétique)

(b) αCH_3 DOPA = remplace la noradrénaline par l'αCH_3 noradrénaline, faux médiateur chimique moins puissant.

(c) guanéthidine et béthanidine : provoquent à doses fortes, une déplétion en noradrénaline, à doses moindres une action anti-hypertensive sans épuiser les réserves en noradrénaline.]

- KUCERA (1969) (7)

L'étude comparée de deux groupes d'enfants témoins et trisomiques 21 n'a pas donné de résultats statiqtiquement valables quant aux effets pupillaires de l'instillation de collyre d'éphédrine. Elle montre cependant pour le groupe des sujets atteints de trisomie 21 une très grande variance des résultats .

L'administration d'éphédrine par voie orale a mis en évidence dans certains cas une réaction paradoxale de sommeil ou d'obnubilation.

- à doses elevées (0,340 mg/k) l'effet paradoxal tranquilli sant domine

- à doses moindres, les effets obtenus sont extrèmement variables voire no voire normaux.

Mais KUCERA note cependant que

- l'effet est plus souvent paradoxal lorsque le Q.I. est plus bas

- cet effet paradoxal n'est pas spécifique de la trisomie 21 : il n'est pas retrouvé chez tous les sujets atteints de trisomie 21, et par contre est présent dans d'autres cas de retard mental.

- l'effet paradoxal, si il est présent lors de la première administration, diminue ou disparait si on fait un deuxième essai de traitement (ceci est à rapprocher de l'effet tachyphylactique connu pour l'éphédrine).

Une autre étude (TURNER, 1970 (14) portant sur l'interaction de substances médicamenteuses sur la pupille, donnait - pour des sujets normaux - les observations suivantes :

- la mydriase éphédrinique (éphédrine à 2%) est abolie par la guanethidine (6) si celle-ci est administrée par voie locale (ce n'est pas le cas si elle l'est par voie générale)

- elle persiste après débrisoquine (qui bloque les neurones adrénergiques sans provoquer de déplétion en catécholamine)

- elle disparait et s'inverse après thymoxamine (qui bloque électivement les récepteurs α-adrénergiques).

... étude qui met particulièrement en évidence l'importance des récepteurs adrénergiques dans l'action mydriatique des amines sympathicomimétiques.

- - - - - -

CONCLUSION

Par une pupillométrie photographique simple mise au point dans le service du Professeur LEJEUNE, et avec l'aide d'une trentaine de familles qui ont accepté de participer à cette étude avec leurs enfants, nous avons pu tester la sensibilité irienne à l'atropine et à l'éphédrine de 16 enfants trisomiques 21 (13 efants trisomiques 21 pour l'éphédrine) et de 20 enfants témoins (15 pour l'éphédrine) .

L'analyse statistique, faite par le test de Student Fischer, nous a permis d'observer :

- globalement

  une hypersensibilité à ces deux substances des enfants trisomiques 21, qui réagissent par une mydriase plus précoce et plus nette que les enfants témoins, de l'oeil traité.

- de façon plus inattendue

  une réaction différente d'un groupe à l'autre de l'oeil non traité, l'enfant témoin présentant un léger myosis progressif de 0 à 45 mm, alors que l'enfant trisomique 21 semble au contraire garder une relative stabilité du diamètre pupillaire. Ce phénomène n'est pas statistiquement démontrable, peut être en raison des taux très bas des collyres utilisés et de la limitation de l'étude dans le temps. Il semble cependant particulièrement net pour l'éphédrine, moins pour l'atropine,

t ceci étant peut être du à leur mode d'action différent, stimulation sympathique indirecte pour l'éphédrine, blocage parasympathique direct pour l'atropine.

En conclusion :

- Nous confirmons la sensibilité particulière des enfants atteints de trisomie 21 à l'atropine et à l'éphédrine.

- Nous avons mis au point une technique simple permettant de tester aussi bien atropine, éphédrine que tout autre dérivé agissant sur le système nerveux.

Il apparait que cette méthode expérimentale permet de découvrir des susceptibilités particulières à certains groupes de sujets, et ceci de façon relativement fine, assez en tout cas pour être très utile dans la recherche d'une étiologie biochimique de certaines déficiences mentales, et de l'éventuelle thérapeutique qui pourrait leur être apportée.

BIBLIOGRAPHIE

---

1 - LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R. - 1959
Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.
C.R. Acad. Sci. 248, 1721-1722

2 - LEJEUNE J. - 1972
Les mécanismes de la débilité de l'intelligence -
Monographie annuelle de la Soc. Franç. de Biol. Clin.
Biologie Génétique - 139-145

3 - HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BOISSIER J.R. et LECHAT P.
Manuel de pharmacologie - Masson - Edit.

4 - WILLETS G.S. - 1969
Autonomic effector drugs and the normal human eye
Am. J. Ophth. 63, II, 216-223

5 - SNEDDON J.M. - 1968
Ph. D. Thesis - University of London

6 - SCHMITT H.
Pharmacologie -
Edit. Médicales Flammarion

7 - KUCERA J. - 1969
Age at walking, at eruption of deciderous teeth and response to ephedrine in children with Down's syndrome
J. of Mental Deficiency Res. 13, 143-148

8 - PRIEST J.H. - 1960
Atropine response of eyes in mongolism
J. Dis. Child. 100, 869-872

9 - O'BRIEN D., HAAKE M.W., BRAID B. - 1960
Atropine sensitivity and serotonin in mongolism.
J. Dis. Child. 199, 873

10 - SCULLIN D.C., SMITH W.S., HARRIS W.S. - 1969
Hyperreactivity to tropicamide in trisomy 21 presented to American Society of Clinical pharmacology and chemotherapy - Atlantic City - New Jersey

11 - MIR G.H., CUMMING G.R. - 1971
Response to atropine in Down's syndrome
Arch. of Disease in Childhood - 46, 61-65

12 - HARRIS W.S., GOODMAN R.M. - 1968
Hyperreactivity to Atropine in Down's syndrome
New Engl. J. of Med. 279, 8, 407-410 - August 22

13 - SNEDDON J.M., TURNER P. - 1968
Ephedrine mydriasis in hypertension and the response to treatment.
Clinical Pharmacology and Therapeutics Vol.10,N°1,64-71

14 - TURNER P. - 1970
Etude du mode d'action de substances médicamenteuses à l'examen ophtalmologique
Triangle - Sandoz - 1er trim. 70 X N°1, 13-19

15 - SINET P.M. - 1972
Contribution à l'analyse statistique des résultats de dosages d'acides aminés sanguins -
Thèse pour le doctorat en Médecine - Paris VI

Vu le Président de Thèse

Pr. J. LEJEUNE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. H. JEROME

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET